

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03142231.4

A61K 47/32 A61K 38/16  
C08L 33/00 C08L101/14

C08J 9/00

[43] 公开日 2004 年 4 月 14 日

[11] 公开号 CN 1488331A

[22] 申请日 2003.8.13 [21] 申请号 03142231.4

[74] 专利代理机构 上海正旦专利代理有限公司  
代理人 陆 飞

[71] 申请人 复旦大学

地址 200433 上海市邯郸路 220 号

[72] 发明人 唐 翠 印春华

权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 一种超多孔水凝胶复合物,其制备方法及其在药剂学中的应用

[57] 摘要

本发明公开了一种超多孔水凝胶复合物，其制备方法及其在药剂学中的应用。本发明的超多孔水凝胶复合物含有交联聚合物和卡波沫，并具有超多孔结构，该聚合物由至少一种不饱和烯单体和多烯交联剂聚合形成。本发明的超多孔水凝胶复合物按如下步骤制备：将至少一种不饱和烯单体、一种多烯交联剂、卡波沫和一种起泡剂混合；上述混合物在聚合和起泡的条件下形成超多孔水凝胶复合物。本发明的超多孔水凝胶复合物可用于胃漂浮制剂和蛋白质多肽口服给药系统。与现有技术相比，其具有生物粘附性能和蛋白酶抑制作用。

I S S N 1 0 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种超多孔水凝胶复合物，其特征在于含有交联聚合物和卡波沫，并具有超多孔结构，该聚合物由至少一种不饱和烯单体和多烯交联剂聚合形成；其中，卡波沫与聚合物的重量比例为 0.05: 100 至 15: 100；交联剂与单体的重量比例为 0.01: 100 至 10: 100。

2、根据权利要求 1 所述的超多孔水凝胶复合物，其特征在于所说的不饱和烯单体为（甲基）丙烯酸、（甲基）丙烯酸盐类、（甲基）丙烯酸酯类、（甲基）丙烯酸酯的盐类或酸类、（甲基）丙烯酸的酰胺类、（甲基）丙烯酸的 N-烷基酰胺类、（甲基）丙烯酸的 N-烷基酰胺类的盐类和酸类、N-乙烯基吡咯烷酮、丙烯酰胺、丙烯酰胺衍生物、甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺衍生物中一种或几种。

3、根据权利要求 1 所述的超多孔水凝胶复合物，其特征在于所用的不饱和烯单体为丙烯酰胺、N-异丙基丙烯酰胺、2-羟乙基甲基丙烯酸酯、2-羟丙基甲基丙烯酸酯、N-乙烯基吡咯烷酮、丙烯酸、2-丙烯酰胺-2-甲基-1-丙磺酸、3-磺丙基-丙烯酸钾盐中的一种或几种。

4、根据权利要求 1 所述的超多孔水凝胶复合物，其特征在于所用的交联剂为 N,N-亚甲基-双丙烯酰胺 (Bis)、二(甲基)丙烯酸乙二醇酯、哌嗪二丙烯酰胺、戊二醛、表氯醇、含 1, 2 二醇结构的交联剂、含功能肽的交联剂和含蛋白质的交联剂。

5、根据权利要求 1-4 之一所述的超多孔水凝胶复合物，其特征在于其平均孔径为 50  $\mu\text{m}$  至 4000  $\mu\text{m}$ 。

6、根据权利要求 5 所述的超多孔水凝胶复合物，其特征在于其平均孔径为 100  $\mu\text{m}$  至 800  $\mu\text{m}$ 。

7、根据权利要求 1 所述的超多孔水凝胶复合物，其特征在于其溶胀比为 5 至 2000，达到溶胀平衡的时间为 1 秒至 2 小时。

8、一种如权利要求 1-7 之一所述的超多孔水凝胶复合物的制备方法，其特征在于具体步骤如下：

(1) 将至少一种不饱和烯单体、一种多烯交联剂、卡波沫和一种起泡剂按重量比例混合；

(2) 上述混合物在聚合和起泡的条件下形成超多孔水凝胶复合物。

9、根据权利要求 8 所述的超多孔水凝胶复合物的制备方法，其特征在于所说的起泡剂为碳酸氢盐、碳酸盐的一种或一种以上或从外导入气泡。

10、根据权利要求 9 所述的超多孔水凝胶复合物的制备方法，其特征在于所说的起泡

剂为碳酸氢钠。

11、根据权利要求 8 所述的超多孔水凝胶复合物的制备方法，其特征在于在聚合和起泡之前，在混合物中加入水。

12、根据权利要求 8 所述的超多孔水凝胶复合物的制备方法，其特征在于在聚合和起泡之前，在混合物中加入泡沫稳定剂。

13、根据权利要求 8 所述的超多孔水凝胶复合物的制备方法，其特征在于在聚合和起泡之前，在混合物中加入引发剂和催化剂。

14、权利要求 1-7 中任一项的超多孔水凝胶复合物在胃漂浮制剂中的应用。

15、权利要求 1-7 中任一项的超多孔水凝胶复合物在蛋白质多肽口服给药系统中的应用。

## 一种超多孔水凝胶复合物，其制备方法及其在药剂学中的应用

### 技术领域

本发明属高分子材料技术领域，具体涉及一种超多孔水凝胶复合物，其制备方法及其在药剂学中的应用。

### 背景技术

水凝胶是含有网络结构的交联的亲水性高分子聚合物。它在水中不溶，但能吸收大量的水分。水凝胶的研究始于二十世纪六十年代，由于其具有生物相容性及生物可降解性等性质，可广泛用于医学、生物学以及药学领域，到目前为止已发明了多种水凝胶。

就水凝胶的膨胀性能而言，可将其分为如下两种：即传统的水凝胶和新型的水凝胶。二者最重要的差异是它们的膨胀性质。水凝胶的膨胀性质主要与网络结构的弹性、高分子聚合物链段中的亲水性官能团的有无、交联的程度以及高分子聚合物的孔隙率有关。除此以外，离子间的相互作用和溶剂介导效应也对其有影响。传统水凝胶由于其刚性的晶状结构及聚合物链段的较低的弹性，使得其膨胀非常慢。普通药片大小（直径 1 厘米，厚 0.5 厘米）的水凝胶达溶胀平衡的时间通常为几小时，甚至几天。在应用时需预先溶胀水凝胶。而新型的超多孔水凝胶(superporous hydrogels)由于含有大量的相互交联的孔道，大大增加了水凝胶内部的表面积，使得其吸水很快，通常为几秒至几小时。但是，其机械强度较差。

美国专利 6271278 公开了一种超多孔水凝胶复合物，在一种崩解剂和一种起泡剂的存在下，通过把一种或多种不饱和烯单体和一种多烯交联剂聚合而形成。该发明所公开的超多孔水凝胶由于含有大量的羧酸基团，其具有一定的生物粘附性和抑制蛋白酶的作用。但超多孔水凝胶复合物，由于崩解剂的加入使得其生物粘附性及抑制蛋白酶的作用下降。

### 发明内容

本发明的目的在于提供一种膨胀速度快、机械强度高、且对生物粘附性和抑制蛋白酶作用好的超多孔水凝胶复合物及其制备方法，以及它在药剂学中应用，以克服现有技术的不足和缺陷。

卡波沫 (Carbomer) 是聚烷基蔗糖和聚烷基季戊四醇与丙烯酸交联聚合物的共聚物。由于分子中存在大量的羧酸基团，其与聚丙烯酸有非常相似的物理性质和化学性质，同时，在结构中微弱的交联键又使之与交联聚丙烯酸钠具有相似的吸水现象。卡波沫可以在水中迅速溶胀，但不溶解。并且卡波沫所形成的凝胶具有一定的强度和弹性。卡波沫分子中的

羧酸基团可形成大量的氢键，一方面使其极易在水中膨胀，可以产生很大的粘附面积，最大限度地与粘膜蛋白接触；另一方面，丙烯酸类聚合物通过氢键与粘蛋白的相互作用，可使聚合物与粘蛋白之间产生粘性作用。并且聚合物膨胀的越快，它与粘蛋白发生作用就越快，从而保证了强的粘性。

本发明提出的超多孔水凝胶复合物，是在超多孔水凝胶中加入卡波沫而制备获得，它既具有超多孔水凝胶的快速膨胀的性质，又因卡波沫的加入，机械强度增加，并且具有良好的生物粘附性能和对蛋白酶的抑制作用，从而使该水凝胶复合物有利于蛋白质多肽类药物的口服给药及用于胃漂浮制剂。

本发明的超多孔水凝胶复合物，含有交联聚合物和卡波沫，并具有超多孔结构，该聚合物由至少一种不饱和烯单体和多烯交联剂聚合形成；其中卡波沫与聚合物的重量比为 0.05: 100 到 15: 100，交联剂与单体的重量比为 0.01: 100 到 10: 100。

所说的不饱和烯单体可以为（甲基）丙烯酸、（甲基）丙烯酸盐类、（甲基）丙烯酸酯类、（甲基）丙烯酸酯的盐类或酸类、（甲基）丙烯酸的酰胺类、（甲基）丙烯酸的 N-烷基酰胺类、（甲基）丙烯酸的 N-烷基酰胺类的盐类和酸类、N-乙烯基吡咯烷酮、丙烯酰胺、丙烯酰胺衍生物、甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺衍生物中一种或几种。

通常所用的不饱和烯单体为丙烯酰胺、N-异丙基丙烯酰胺、2-羟乙基甲基丙烯酸酯、2-羟丙基甲基丙烯酸酯、N-乙烯基吡咯烷酮、丙烯酸、2-丙烯酰胺-2-甲基-1-丙磺酸、3-碘丙基-丙烯酸钾盐中的一种或几种。

所说的交联剂为 N,N-亚甲基-双丙烯酰胺 (Bis)、二(甲基)丙烯酸乙二醇酯、哌嗪二丙烯酰胺、戊二醛、表氯醇、含 1, 2 二醇结构的交联剂、含功能肽的交联剂和含蛋白质的交联剂。

本发明的超多孔水凝胶复合物，其平均孔径为 50 μm 至 4000 μm。优选的平均孔径为 100 μm 至 800 μm。由于大量孔隙的存在并且它们彼此相互连接，所以该水凝胶复合物膨胀很快并且其达到溶胀平衡的时间也很短。本发明的超多孔水凝胶复合物的溶胀比为 5 至 2000，较好的溶胀比为 5~800。达到溶胀平衡的时间为 1 秒至 2 小时，较好的溶胀平衡时间为 1 秒至 30 分钟。

本发明提出的上述超多孔水凝胶复合物，其制备方法如下：

- (1) 将至少一种不饱和烯单体、一种多烯交联剂、卡波沫和一种起泡剂按重量配比混合；
- (2) 上述混合物在聚合和起泡的条件下形成超多孔水凝胶复合物。

其中卡波沫与聚合物（由至少一种不饱和烯单体和多烯交联剂聚合形成）的比率在

0.05: 100 到 15: 100 的范围内。卡波沫的用量太大，在聚合过程中不能将其全部包含到聚合物中，有部分卡波沫不发生胶凝。所说的不饱和烯单体为（甲基）丙烯酸、（甲基）丙烯酸盐类、（甲基）丙烯酸酯类、（甲基）丙烯酸酯的盐类或酸类、（甲基）丙烯酸的酰胺类、（甲基）丙烯酸的 N-烷基酰胺类、（甲基）丙烯酸的 N-烷基酰胺类的盐类和酸类、N-乙烯基吡咯烷酮、丙烯酰胺、丙烯酰胺衍生物、甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺衍生物中一种或一种以上。

通常所用的不饱和烯单体为丙烯酰胺、N-异丙基丙烯酰胺、2-羟乙基甲基丙烯酸酯、2-羟丙基甲基丙烯酸酯、N-乙烯基吡咯烷酮、丙烯酸、2-丙烯酰胺-2-甲基-1-丙磺酸、3-碘丙基-丙烯酸钾盐中的一种或一种以上。

所说的交联剂为 N,N-亚甲基-双丙烯酰胺、二（甲基）丙烯酸乙二醇酯、哌嗪二丙烯酰胺、戊二醛、表氯醇、含 1, 2 二醇结构的交联剂、含功能肽的交联剂和含蛋白质的交联剂。其用量为交联剂与单体的比率在 0.01: 100 到 10: 100 的范围内。优选的交联剂与单体的比率在 1: 100。交联剂浓度太高，引起溶胀的超多孔水凝胶复合物变得易碎，导致溶胀比的降低。反之，交联剂的浓度太低，造成超多孔水凝胶复合物变得更软和易碎。

所说的起泡剂为碳酸氢盐、碳酸盐的一种或一种以上或从外导入气泡。其中常用的为碳酸氢钠、碳酸钠和碳酸钙的一种或一种以上。优选的为碳酸氢钠。其加入量为给出质子单体的 0.5-1.5 重量比。

形成超多孔水凝胶复合物的两个必备的条件为聚合和起泡。在聚合和起泡之前，应先加入所需要的水。为了制备均相超多孔水凝胶复合物，聚合和起泡应当同时发生。因为起泡过程较短并很难稳定气泡长于几分钟，为捕获聚合物网络中的气泡，在气泡稳定时必须发生胶凝。

起泡的方法多种多样，包括化学试剂的热分解、机械抖动、低沸点液体的挥发、化学反应、释压时溶解气体的膨胀等化学或机械方法。起泡剂的用量决定气泡孔径的大小和超多孔水凝胶复合物的孔隙率。气泡产生后，为使其在胶凝过程中稳定，需使用泡沫稳定剂，其通过降低膜-气界面张力和增加膜粘度来稳定泡沫。理想的泡沫稳定剂应当把泡沫稳定到胶凝过程的开始。Pluronic F127(泊洛沙姆)是一种较好的泡沫稳定剂，其稳定泡沫的时间较长。但其用量有一定的要求，太少不能提供较好的泡沫稳定效果，而超过一定量同样达不到稳定泡沫的效果。一般来讲，其用量为 0.4-0.7% (W/W)。本发明中使用了卡波沫，随着卡波沫的用量的增加，可以观察到气泡的产生高度增加。并且如果卡波沫的加入量合适，气泡的稳定性增加。卡波沫对气泡的稳定有辅助作用。

上述方法中，在聚合和起泡之前，在混合物中还可加入引发剂和催化剂，以改善聚合

速度。

本发明中，在有酸存在时选用碳酸氢钠作为起泡剂来制备超多孔水凝胶复合物，因为碳酸氢钠-酸体系具有其它气体喷吹技术没有的优点。它安全、低廉、容易使用，且允许人为控制形成泡沫的时间和在聚合过程中导入的气体的量。

通过控制单体（种类和浓度）、引发剂（种类和浓度）、温度和溶剂可达到快速胶凝。通常水溶性的丙烯酸盐、甲基丙烯酸盐和丙烯酰胺胶凝非常快，因此，优选上述单体制备超多孔水凝胶复合物。

优选使用过硫酸铵作为引发剂，N,N,N',N'-四甲基乙二胺（TMEDA）作为催化剂，引发剂和催化剂的用量可影响聚合的速度。通常，过硫酸铵的浓度和N,N,N',N'-四甲基乙二胺的浓度约为单体的1.5-2.5%（W/W）。

本发明的超多孔水凝胶复合物的溶胀比、密度和生物粘附力的测定方法如下：

**溶胀比的测定：**溶胀比的定义为  $Q = (W_s - W_d) / W_d$ ，其中  $W_s$  是溶胀后的超多孔水凝胶复合物的重量， $W_d$  是干超多孔水凝胶复合物的重量。首先称重干超多孔水凝胶复合物，得到  $W_d$ ，把样品置于过量的双蒸水中，用带筛网的容器定时取出，去掉筛网中剩余的水，然后称重，得到  $W_s$ ，即可求得溶胀比  $Q$ 。

**密度的测定：**密度为  $d = W_d / V_d$ ，其中  $W_d$  是干超多孔水凝胶复合物的重量， $V_d$  是超多孔水凝胶复合物的体积。其中  $V_d$  是利用溶剂替换法测得，即将超多孔水凝胶复合物置于已测得直径和高度的、装有正己烷的圆柱形试管中，通过高度的变化得知  $V_d$ ，从而求得密度。

**生物粘附力的测定：**取大鼠的新鲜的胃粘膜和小肠粘膜（不要损伤粘膜层），将超多孔水凝胶以固定体积与粘膜接触，放置10分钟，用改进的精密扭力天平测定。水凝胶和粘膜分离时所需的力即为生物粘附力。

表1 超多孔水凝胶的密度、溶胀比、溶胀时间和生物粘附力（n=3）

| 样品 | 干超多孔水凝胶复合物的密度 (g/cm <sup>3</sup> ) | 溶胀比    | 溶胀时间 (min) | 生物粘附力 (mg/mm <sup>2</sup> ) |
|----|------------------------------------|--------|------------|-----------------------------|
| 1  | 0.84±0.05                          | 138±16 | 10±3       | 23.6±10.2                   |
| 2  | 0.68±0.02                          | 146±11 | 8±4        | 25.3±12.5                   |
| 3  | 0.98±0.02                          | 75±8   | 90±14      | 32.6±13.1                   |
| 4  | 0.80±0.06                          | 149±21 | 12±5       | 24.5±11.3                   |
| 5  | 0.73±0.09                          | 131±9  | 9±3        | 28.3±12.9                   |
| 6  | 0.96±0.01                          | 83±11  | 86±18      | 35.4±15.6                   |

\*：样品1-6由实施例1-6制得。

本发明提供的超多孔水凝胶复合物，其内部是多孔结构，外部的孔隙较少，类似传统

的水凝胶，因而其机械强度较好。

本发明的超多孔水凝胶复合物对胰蛋白酶有较好的抑制作用。

本发明的超多孔水凝胶复合物，因其密度较小，膨胀很快，机械强度较好且对胃粘膜有粘附能力，可用于胃漂浮制剂的制备。

本发明的超多孔水凝胶复合物，因其溶胀快，对小肠粘膜的粘附作用以及对蛋白酶的抑制作用，其可用于蛋白质多肽药物的口服给药。

本发明的优点在于：

- (1) 卡波沫有辅助气泡稳定的效果，使得超多孔水凝胶复合物的制备更易行。
- (2) 所加入的卡波沫具有快速溶胀的特点，其与超多孔水凝胶形成的复合物仍具有快速溶胀的特性；
- (3) 由于外部类似传统水凝胶的出现，使得该超多孔水凝胶复合物的机械强度较好；
- (4) 卡波沫的加入合适量后，该超多孔水凝胶复合物的密度较小，有利于胃漂浮制剂；
- (5) 卡波沫的加入，使得该超多孔水凝胶复合物具有生物粘附作用和蛋白酶抑制作用，有利于蛋白质多肽药物的口服给药。

#### 具体实施方式

##### 实施例 1、聚（丙烯酸和丙烯酰胺）—卡波沫超多孔水凝胶复合物

依次向高型称量瓶中加入下列成分：300  $\mu$ l 50%的丙烯酰胺；200  $\mu$ l 50%的丙烯酸；70  $\mu$ l 2.5%Bis；300  $\mu$ l 双蒸水；30  $\mu$ l 10%Pluronic F127；25  $\mu$ l 20%的过硫酸铵；100  $\mu$ l 0.4%Carbopol934P；25  $\mu$ l 15%TEMED。在加入每种成分之后，涡旋混合溶液，在发生胶凝前2分钟加入100mg碳酸氢钠，涡旋振荡20秒。将超多孔水凝胶复合物室温下固化10分钟，55℃干燥20小时。

##### 实施例 2、聚（丙烯酸和丙烯酰胺）—卡波沫超多孔水凝胶复合物

依次向高型称量瓶中加入下列成分：300  $\mu$ l 50%的丙烯酰胺；200  $\mu$ l 50%的丙烯酸；70  $\mu$ l 2.5%Bis；300  $\mu$ l 双蒸水；30  $\mu$ l 10%Pluronic F127；25  $\mu$ l 20%的过硫酸铵；12mg Carbopol934P；25  $\mu$ l 15%TEMED。在加入每种成分之后，涡旋混合溶液，在发生胶凝前2分钟加入100mg碳酸氢钠，涡旋振荡20秒。将超多孔水凝胶复合物室温下固化10分钟，55℃干燥20小时。

##### 实施例 3、聚（丙烯酸和丙烯酰胺）—卡波沫超多孔水凝胶复合物

依次向高型称量瓶中加入下列成分：300  $\mu$ l 50%的丙烯酰胺；200  $\mu$ l 50%的丙烯酸；70  $\mu$ l 2.5%Bis；700  $\mu$ l 双蒸水；30  $\mu$ l 10%Pluronic F127；25  $\mu$ l 20%的过硫酸铵；

50mg Carbopol1934P; 25  $\mu$ l 15%TEMED。在加入每种成分之后，涡旋混合溶液，在发生胶凝前2分钟加入100mg碳酸氢钠，涡旋振荡20秒。将超多孔水凝胶复合物室温下固化10分钟，55°C干燥20小时。

#### 实施例4、聚（丙烯酸和丙烯酰胺）一卡波沫超多孔水凝胶复合物

依次向高型称量瓶中加入下列成分：300  $\mu$ l 50%的丙烯酰胺；200  $\mu$ l 50%的丙烯酸；70  $\mu$ l 2.5%Bis；300  $\mu$ l 双蒸水；30  $\mu$ l 10%Pluronic F127；25  $\mu$ l 20%的过硫酸铵；100  $\mu$ l 0.4%Carbopol1974P；25  $\mu$ l 15%TEMED。在加入每种成分之后，涡旋混合溶液，在发生胶凝前2分钟加入100mg碳酸氢钠，涡旋振荡20秒。将超多孔水凝胶复合物室温下固化10分钟，55°C干燥20小时。

#### 实施例5、聚（丙烯酸和丙烯酰胺）一卡波沫超多孔水凝胶复合物

依次向高型称量瓶中加入下列成分：300  $\mu$ l 50%的丙烯酰胺；200  $\mu$ l 50%的丙烯酸；70  $\mu$ l 2.5%Bis；300  $\mu$ l 双蒸水；30  $\mu$ l 10%Pluronic F127；25  $\mu$ l 20%的过硫酸铵；12mg Carbopol1974P；25  $\mu$ l 15%TEMED。在加入每种成分之后，涡旋混合溶液，在发生胶凝前2分钟加入100mg碳酸氢钠，涡旋振荡20秒。将超多孔水凝胶复合物室温下固化10分钟，55°C干燥20小时。

#### 实施例6、聚（丙烯酸和丙烯酰胺）一卡波沫超多孔水凝胶复合物

依次向高型称量瓶中加入下列成分：300  $\mu$ l 50%的丙烯酰胺；200  $\mu$ l 50%的丙烯酸；70  $\mu$ l 2.5%Bis；700  $\mu$ l 双蒸水；30  $\mu$ l 10%Pluronic F127；25  $\mu$ l 20%的过硫酸铵；50mg Carbopol1974P；25  $\mu$ l 15%TEMED。在加入每种成分之后，涡旋混合溶液，在发生胶凝前2分钟加入100mg碳酸氢钠，涡旋振荡20秒。将超多孔水凝胶复合物室温下固化10分钟，55°C干燥20小时。

#### 实施例7、聚丙烯酰胺一卡波沫超多孔水凝胶复合物

依次向高型称量瓶中加入下列成分：500  $\mu$ l 50%的丙烯酰胺；100  $\mu$ l 2.5%Bis；300  $\mu$ l 双蒸水；40  $\mu$ l 10%Pluronic F127；10  $\mu$ l 丙烯酸；20  $\mu$ l 20%的过硫酸铵；12mg Carbopol1934P；20  $\mu$ l 15%TEMED。在加入每种成分之后，涡旋混合溶液，在发生胶凝前2分钟加入50mg碳酸氢钠，涡旋振荡20秒。将超多孔水凝胶复合物室温下固化10分钟，55°C干燥20小时。

#### 实施例8、聚丙烯酸一卡波沫超多孔水凝胶复合物

依次向高型称量瓶中加入下列成分：300  $\mu$ l 50%的丙烯酸（已中和）；100  $\mu$ l 2.5%Bis；300  $\mu$ l 双蒸水；40  $\mu$ l 10%Pluronic F127；20  $\mu$ l 20%的过硫酸铵；12mg Carbopol1934P；20  $\mu$ l 15%TEMED。在加入每种成分之后，涡旋混合溶液，在发生胶凝前2

分钟加入 100mg 碳酸氢钠，涡旋振荡 20 秒。将超多孔水凝胶复合物室温下固化 10 分钟，55℃干燥 20 小时。

#### 实施例 9、2—羟乙基甲基丙烯酸酯—卡波沫超多孔水凝胶复合物

依次向高型称量瓶中加入下列成分：300  $\mu$  l 2—羟乙基甲基丙烯酸酯；60  $\mu$  l 2.5% Bis；60  $\mu$  l 10%Pluronic F127；涡旋混合；60℃保温，加入 20  $\mu$  l 20%的过硫酸铵；12mg Carbopol934P；20  $\mu$  l 15%TEMED。在加入每种成分之后，涡旋混合溶液，在发生胶凝前 2 分钟加入 50mg 碳酸氢钠，涡旋振荡 20 秒。将超多孔水凝胶复合物室温下固化 10 分钟，55℃干燥 20 小时。

上述实施例制得的超多孔水凝胶复合物都具有良好的物理和生物性能，具体见表 1 所示。

#### 实施例 10 阿司匹林胃漂浮制剂

制备 2mg/ml 的阿司匹林水溶液；取出 20ml，将实施例 5 所得样品加入其中；待其将阿司匹林水溶液完全吸收后，室温下干燥 2 天；装入 0 号胶囊即得。

#### 实施例 11 胰岛素口服给药系统

胰岛素首先用 0.1N 的 HCl 溶解，加水制得 2mg/ml 的溶液；取出 15ml，将实施例 5 所得样品加入其中；待其将胰岛素溶液完全吸收后，室温下干燥 2 天；装入 0 号肠溶胶囊即得。

Partial translation of cited portions in the CN1488331A

Page 2, line 22 - 24

The presently claimed ultra porous hydrogel has an average pore diameter of about 50 to 4000  $\mu\text{m}$ . Preferably, the pore diameter is from 100 to 800  $\mu\text{m}$ . Due to a large concentration of interconnected pores, the hydrogel has a very fast swell rate and the time taken to reach swelling equilibrium is also short.

Page 6 of 7, bottom paragraph

Example 8 - polyacrylic acid - carbomer ultra-porous hydrogel

In the following order, add these components into a weighing flask: 300  $\mu\text{l}$  of 50% acrylic acid (neutralized); 100  $\mu\text{l}$  of 2.5% Bis; 300  $\mu\text{l}$  of double evaporated water; 40  $\mu\text{l}$  of 10% Pluronic F127; 20  $\mu\text{l}$  of 20% ammonium persulfate; 12 mg of Carbopol934P; 20  $\mu\text{l}$  of 15% TEMED. After the addition of each component, mix well in a vortex. Two minutes prior to the solidification of the hydrogel, add 100 mg of sodium acid carbonate and sonicate for 20 seconds. Allow the ultra-porous hydrogel to solidify under room temperature for 10 minutes, followed by drying at 55°C for 20 hours.

Example 9 - 2 ethoxy methacrylate- carbomer ultra-porous hydrogel

In the following order, add these components into a weighing flask: 300  $\mu\text{l}$  of 2-ethoxy methacrylate; 60  $\mu\text{l}$  of 2.5% Bis; 60  $\mu\text{l}$  of 10 % Pluronic F127; mix well in vortex and maintain temperature at 60 °C; Add 20  $\mu\text{l}$  of 20 % ammonium persulfate and 20  $\mu\text{l}$  of 15% TEMED. Mix well after adding all components. Add in 50 mg of sodium acid carbonates 2 minutes prior to solidification of hydrogel and sonicate for 20 seconds. Allow hydrogel to solidify under room temperature for 10 minutes and dry the hydrogel at 55°C for 20 hours.

The ultra-porous hydrogel prepared in accordance with the above examples possess advantageous physical and biological properties as exemplified by Table 1.

Example 10 - Floating preparation of aspirin

Prepare 2 mg/ml of aspirin solution. Add 20 ml of the prepared solution into a hydrogel prepared in accordance with Example 5. Allow the aspirin to be absorbed into hydrogel. Dry under room temperature for 2 days and pack into No. 0 capsule.